

Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Glikemia poposiłkowa — niezależny cel leczenia cukrzycy

Postprandial glycaemia — individual therapeutic goal in diabetes

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy przedstawiono znaczenie glikemii poposiłkowej, zwłaszcza w wywoływaniu powikłań cukrzycy. Wskazano na rolę interwencji terapeutycznej, podkreślając udział analogów insuliny, glinidów, akarbozy i leków osi inkretynowej. W kontroli glikemii poposiłkowej szczególnie ważna jest samokontrola, zwłaszcza w użyciu glukometrów wskazujących na tę formę glikemii i jej związek z rodzajem przyjmowanych posiłków. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 1: 1–6)

Słowa kluczowe: glikemia poposiłkowa, stres oksydacyjny w hiperglikemii poposiłkowej, interwencja lecznicza w hiperglikemii poposiłkowej, samokontrola w glikemii poposiłkowej

ABSTRACT

The importance of postprandial glycaemia especially in generation of long-term complications of diabetes was presented. Among therapeutic possibilities the role of insulin analogs, glinids, acarbose and drugs of so called incretin axis was described. The self-monitoring of glycaemia is very important in monitoring of postprandial glycaemia with special role of glucometers indicating the link between hyperglycaemia and composition of meals. (Diabet. Prakt. 2009; 10, 1: 1–6)

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Jacek Sieradzki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
tel. (012) 424 83 31

Diabetologia Praktyczna 2009, tom 10, 1, 1–6

Copyright © 2009 Via Medica

Nadesłano: 02.02.2009

Przyjęto do druku: 17.02.2009

Key words: postprandial glycaemia, oxidative stress and postprandial hyperglycaemia, therapeutic intervention in postprandial hyperglycaemia, self-monitoring in postprandial glycaemia

Wstęp

Przez ponad połowę doby w organizmie człowieka występuje stan poposiłkowy, a więc przez większość czasu znajduje się on pod wpływem zjawiska metabolicznego zwanego glikemią poposiłkową. W warunkach fizjologicznych jest ona prawidłowa, gdy nie przekracza wartości 120–140 mg/dl. W cukrzycy kontrola metaboliczna nie jest doskonała, dlatego istnieje zjawisko hiperglikemii poposiłkowej — nieprawidłowego stanu, w którym nie udaje się dobrze kontrolować poposiłkowych wzrostów glikemii. Dopóki kryteriów wyrównania glikemii nie przestrzegano zbyt rygorystycznie, glikemia poposiłkowa miała mniejsze znaczenie, a dominowała rola glikemii na czczo. Przy bardziej szczegółowych kryteriach wyrównania cukrzycy, zwłaszcza zmniejszaniu docelowej wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), rola składowej poposiłkowej ulega istotnemu zwiększeniu, bowiem im mniejsza HbA_{1c} , tym istotniejszy w jej generowaniu jest udział glikemii poposiłkowej [1]. Powstaje pytanie, jak należy oceniać rolę glikemii poposiłkowej, gdy skutek pewnej ostrożności obecnie łagodzi się kryteria wyrównania cukrzycy [2]. Ogólnie rzecz biorąc, zjawisko glikemii poposiłkowej jest niezwykle istotne, ale ciągle bardzo dyskusyjne. Dlaczego ważne? Ponieważ właśnie glikemia poposiłkowa w dużej mierze odpowiada za rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy. Dlaczego więc stanowi problem dyskusyjny? Ponieważ bardzo trudno ustalić wystandaryzowane metody

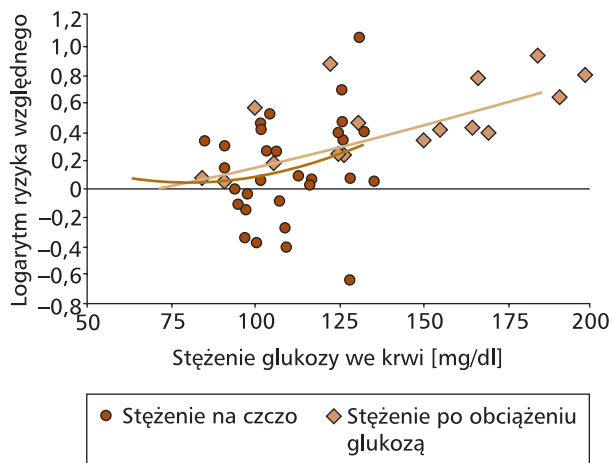
pomiaru glikemii poposiłkowej i uzyskać konsensus dotyczący jej optymalnych i dopuszczalnych wartości.

Rola glikemii poposiłkowej w rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy

Najwcześniejszym zaburzeniem wydzielania insuliny w przebiegu cukrzycy typu 2 jest zmniejszenie, a następnie zanik wczesnej fazy wydzielania insuliny [3]. Brak wczesnej fazy insulinemii, symulowanej na przykład przez szybki dożylny wlew glukozy, powoduje, że reakcja insulinemiczna na bodziec pokarmowy jest opóźniona. Wpływa to czasem na kompensacyjne przedłużenie fazy drugiej wydzielania insuliny, ale nie może przywrócić prawidłowych relacji między wchłoniętymi substratami pokarmowymi a dynamiką wydzielania insuliny. Dochodzi więc do początkowego szybkiego wzrostu glikemii, a następnie — póki jeszcze istnieją rezerwy wydzielnicze komórki β — do powolnego, ale opóźnionego zmniejszenia stężenia glukozy, czasem nawet do wartości mniejszych niż prawidłowe — jednak dopiero w kilka godzin po zadziałaniu bodźca pokarmowego (hipoglikemia reaktywna).

Szybki początkowy wzrost glikemii, niekontrolowany prawidłową wczesną fazą wydzielania insuliny, jest zjawiskiem niekorzystnym zarówno z powodu gwałtownego działania, jak i długotrwałych skutków. Szybkie efekty szczytowych ponadnormalnych wzrostów glikemii można podzielić w podstawowym zarysie na metaboliczne i hemodynamiczne [4]. Bardzo ważne znaczenie ma wpływ szybkich wzrostów glikemii na czynność śródbłonna. Poposiłkowa hiperglikemia utrudnia uwalnianie tlenu z komórek śródbłonna, powodując między innymi upośledzenie rozszerzania naczyń [5, 6]. Istnieje wiele dowodów na związek hiperglikemii z wywoływaniem stresu oksydacyjnego. Wykazano, że parametry stresu oksydacyjnego wzrastają proporcjonalnie do zwiększenia glikemii poposiłkowej. Takie wskaźniki, jak: metylogliksal, molekuły adhezyjne, nitrotyrozyna czy metabolity prostaglandyny PGF 2α , wykazują ścisłą zależność ze stopniem wzrostu glikemii poposiłkowej [7–9]. Ważnym elementem jest również wykazanie, że interwencja zmniejszająca stężenie glikemii poposiłkowej redukuje stopień stresu oksydacyjnego oraz zaburzenia funkcji naczyń wynikającej z działań na śródbłonek [10, 11].

Z innych długotrwałych skutków biochemicznych warto podkreślić rolę hiperglikemii poposiłkowej w generowaniu poprzez różne szlaki metaboliczne wytwarzania końcowych produktów glikacji (AGE, *advanced glycosylation end-products*). Nie bez znaczenia są również działania hemodynamiczne



Rycina 1. Związek glikemii na czczo i glikemii poposiłkowej z ryzykiem chorób układu krążenia (na podstawie [14])

ostrej hiperglikemii, takie jak zwiększenie przepływu siatkówkowego czy podwyższenie ciśnienia wewnątrzkręgosłupowego w nerkach, wzrost ciśnienia tętniczego oraz zaburzenia przewodzenia nerwowego, charakterystyczne dla wczesnych okresów patogenezy przewlekłych powikłań cukrzycy. Bardzo wyraźny związek z patogenezą naczyń wieńcowych hiperglikemii poposiłkowej wykazano w badaniach perfuzji mięśnia sercowego w okresie poposiłkowym w cukrzycy typu 2. Stwierdzono, że w przeciwieństwie do grupy osób niecierpiących na cukrzycę przepływ krwi przez mięsień sercowy oraz objętość krwi w miokardium (nie tylko po posiłku) nie wzrosła, lecz uległa zmniejszeniu, a szybkość przepływu wprawdzie się zwiększyła w cukrzycy typu 2, ale w stopniu mniejszym od kontroli [12]. Hiperglikemia poposiłkowa wywołuje też takie zjawiska, jak wydłużenie czasu QT w elektrokardiogramie, a także wpływa na motorykę żołądka [13].

Wszystkie te zjawiska jednoznacznie wskazują na rolę hiperglikemii poposiłkowej w występowaniu przewlekłych powikłań cukrzycy. Szczególnie istotny jest wpływ poposiłkowego wzrostu glikemii na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych. W dużej metaanalizie prawie 200 000 badań wykazano, że istnieje liniowy związek wartości glikemii po obciążeniu glukozą z rozwojem chorób układu krążenia. W odniesieniu do glikemii na czczo korelacja taka pojawiała się dopiero od pewnej wartości progowej [14] (ryc. 1). Na znaczenie glikemii poposiłkowej jako niezależnego czynnika ryzyka chorób układu krążenia u pacjentów z cukrzycą typu 2 wskazali Cavalot i wsp. [15]. Stwierdzili oni, że w 2 godziny po posiłku obiadowym hiperglikemia jako niezależny czynnik ryzyka incydentów sercowo-naczy-

niowych wykazuje między nimi większą korelację niż glikemia na czczo i odsetek HbA_{1c}. Ryzyko to w dodatku było większe u kobiet [15]. Częstość zawałów serca i zgonów sercowo-naczyniowych wiązała się ze stopniem kontroli glikemii poposiłkowej. Im gorsza kontrola glikemii poposiłkowej, tym większe istniało ryzyko incydentów i zgonów sercowych [16]. Potwierdzeniem znaczenia wzrostu glikemii po posiłku dla rozwoju procesu miażdżycowego było wykazanie związku między wartością glikemii w 2 godziny po obciążeniu a grubością kompleksu *intima-media* tętnicy szyjnej u osób bez cukrzycy [17]. U chorych na cukrzycę stwierdzono, że poposiłkowe wzrosty glikemii wiążą się z procesem miażdżycowym w większym nawet stopniu niż glikemia na czczo i odsetek HbA_{1c} [18].

Stosunkowo mniej danych dotyczy korelacji glikemii poposiłkowej z powikłaniami mikroangiopatycznymi, chociaż dowody dotyczące podstaw patogenetycznych tych powikłań są silne. W badaniu Kumamoto wykazano ścisłą korelację między stężeniem glikemii poposiłkowej a rozwojem powikłań mikronaczyniowych [19]. W innych badaniach również stwierdzono, że glikemia poposiłkowa jest predyktorem rozwoju i progresji retinopatii cukrzycowej [20, 21].

Zagadnienie standaryzacji i kryteriów glikemii poposiłkowej

Sporo wątpliwości w ocenie glikemii poposiłkowej wzbudza zagadnienie standaryzacji jej pomiarów. Prawdopodobnie właśnie te problemy były przyczyną, że w stosunkowo niewielu badaniach prospektywnych przyjęto glikemię poposiłkową jako przynajmniej drugorzędowy punkt końcowy. Pomiar glikemii poposiłkowej realizowano jedynie we wspomnianych badaniach japońskich [19, 21], natomiast ani w badaniach *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE), *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) czy w ostatnio opublikowanym badaniu *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) nie analizowano glikemii poposiłkowej, a jedynie stężenie HbA_{1c} i glikemię na czczo [22–26]. W badaniu DCCT analizowano też średnią glikemię [22]. Bardzo trudny do ujednolicenia jest na przykład skład posiłku, który podlegałby standaryzacji. Odmienne również przebiega wzrost glikemii poposiłkowej w przypadku neuropatii przewodu pokarmowego w toku cukrzycy itp. Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF, *International Diabetes Federation*) wydała zalecenia zawierające mię-

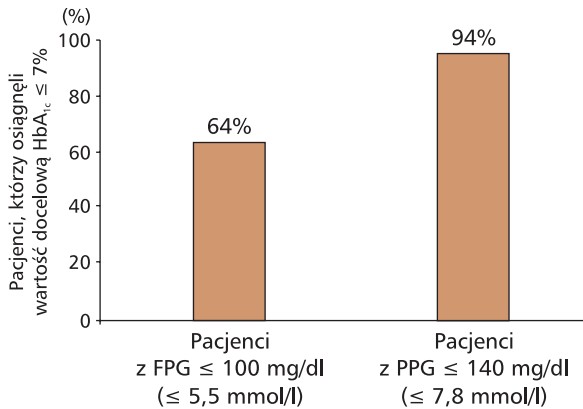
Tabela 1. Zalecenia dotyczące celów glikemii poposiłkowej

IDF Europe (1999) [29]	70–135 mg/dl
IDF (2007) [27]	≤ 140 mg/dl
ESC/EASD (2007) [30]	≤ 135 mg/dl
PTD (2008) [31]	≤ 135 mg/dl
PTD (2009) [2]	≤ 140–160 mg/dl
ADA (2009) [32]	≤ 180 mg/dl

IDF (*International Diabetes Federation*) — Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna; ESC/EASD (*European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes*) — Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne/Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą; PTD — Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; ADA (*American Diabetes Association*) — Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne

dzy innymi ujednolicenie czasu oceny glikemii poposiłkowej na 2 godziny po posiłku [27]. Można dyskutować, czy właśnie czas 120 minut po posiłku, wybrany na podstawie testu doustnego obciążenia glukozą i wynikającego z niego ryzyka sercowo-naczyniowego [28], najlepiej odpowiada działaniu posiłku złożonego nie tylko z węglowodanów prostych, które bada się w teście doustnym, jednak uzyskano w ten sposób — przynajmniej w zakresie czasu badania glikemii poposiłkowej — pewną możliwość standaryzacji oceny zjawiska. Oczywiście, sceptycy dyskutują, czy ten czas liczyć od początku, czy od zakończenia posiłku i jak długo powinno trwać spożywanie, mimo to dla oceny wyrównania glikemii ujednolicenie tego czasu jest ważnym osiągnięciem.

Wspomniane zalecenia regulują również cele terapeutyczne dotyczące glikemii poposiłkowej, które powinny być osiąganymi przy dążeniu do wyrównania cukrzycy. Ten cel według zaleceń IDF to glikemia poposiłkowa poniżej 140 mg/dl [27]. Nie jest to jedyne stosowane kryterium. W tabeli 1 przedstawiono różne docelowe wartości glikemii rekomendowane w poszczególnych zaleceniach. Jak wynika z tego zestawienia, aktualne polskie zalecenia są znacznie bardziej łagodne od wytycznych IDF i po raz pierwszy w historii tych rekomendacji bardziej zachowawcze od międzynarodowych. Wartości dla glikemii poposiłkowej stanowią pochodną niezwykłego zliberalizowania celu HbA_{1c} [2]. Trudno przewidzieć, jak będzie to wpływało na dyscyplinę terapeutyczną. Pewne wątpliwości wynikające z niepowodzenia intensywnej terapii w specyficznej grupie dużego ryzyka badania ACCORD dotyczącego populacji amerykańskiej [25] spowodowały dość paniczne wycofanie ambitnych zaleceń raczej rygorystycznych celów terapeutycznych dla Polski. Jeśli



Rycina 2. Względny wpływ stężenia glukozy na czczo i poposiłkowego stężenia glukozy na wartość HbA_{1c} poniżej 7% (zmodyfikowano na podstawie [33])

Tabela 2. Leki zalecane w celu poprawy glikemii poposiłkowej (wg [27]; dane rozszerzone)

Grupa leków	Preparaty
Inhibitory α -glukozydazy	Akarboza Miglitol* Wogliboza*
Analogi amyliny	Pramlintyd*
Agoniści receptora GLP-1	Eksenatyd# Lizaglutyd*
Inhibitory DPP-4	Sitagliptyna# Wildagliptyna*
Glinidy	Nateglinid* Repaglinid#
Szybkodziałające analogi insuliny	Aspart Lispro Glulizyna*
Insuliny dwufazowe	Humalog Mix 25 Humalog Mix 50 NovoMix 30

*Niedostępne w Polsce; #nierefundowane w Polsce

chodzi o glikemię poposiłkową, to niewątpliwie brak przestrzegania tego liberalnego celu terapeutycznego będzie groził szybszym rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych, co może spowodować zwiększenie liczby osób z dużej grupy ryzyka podlegających łagodniejszemu kryteriom dotyczącym odsetka HbA_{1c}. Wydaje się w tej sytuacji, że przestrzeganie tego samoistnego ważnego celu terapeutycznego — glikemii poposiłkowej — nabiera szczególnego znaczenia.

Możliwości interwencji terapeutycznej w glikemii poposiłkowej

Kontrola glikemii poposiłkowej, zwłaszcza przy wartościach bliskich celom terapeutycznym, jest nawet ważniejsza niż wpływ na glikemię na czczo. Wykazano, że na osiągnięcie wartości HbA_{1c} poniżej 7% u 98% badanych oddziaływało osiągnięcie docelowej wartości glikemii poposiłkowej (≤ 140 mg/dl), a tylko u 64% pacjentów uzyskanie zaleczonego stężenia glikemii na czczo (≤ 100 mg/dl) (ryc. 2).

W zaleceniach IDF określa się szczegółowe grupy leków, które rekomenduje się do opanowania glikemii poposiłkowej. W tabeli 2 przedstawiono rozszerzoną listę leków potencjalnie skutecznych w leczeniu hiperglikemii poposiłkowej. Jak wynika z tego zestawienia, większość leków mających na celu interwencję w glikemii poposiłkowej, w tym rekomendowanych przez IDF, jest w Polsce niedostępna lub — co jest prawie jednoznaczne — nierefundowana. Istnieje pilna potrzeba zwiększenia dostępności do metod obniżających glikemię poposiłkową. To jeden z kluczowych warunków wpływających na zmniejszenie liczby powikłań, zwłaszcza makroangiopatycznych, istotnie zwiększających śmiertelność sercowo-naczyniową u chorych na cukrzycę.

Metody oceny glikemii poposiłkowej

W zaleceniach IDF wskazuje się na 3 metody pomiaru glikemii poposiłkowej: samokontrolę pacjenta, ciągłe monitorowanie glikemii oraz anhydroglucitol [27]. Ponieważ 2 ostatnie metody, chociaż cenne, są jeszcze trudno dostępne, pozostaje umiejętnie i skutecznie posługiwanie się metodą samokontroli przy użyciu pomiarów z zastosowaniem glukometrów. Dobowa zmienność glikemii, związana także z posiłkami, stanowi ważny element w powstawaniu przewlekłych powikłań lub chroniący przed ich rozwojem. Dlatego samokontrola glikemii z uwzględnieniem wahań poposiłkowych jest bardzo istotna w ustalaniu modelu terapeutycznego, w tym rozkładu posiłków i diety. Szczególne znaczenie mają systemy do samokontroli, które oprócz samego pomiaru, zapewniają analizę komputerową uzyskanych wyników. Dzięki wprowadzeniu do systemu informacji, między innymi o: insulinie i innych sposobach farmakoterapii, wysiłku fizycznym, chorobie, składzie posiłku, poprzez zwrotne informacje można poprawić kontrolę glikemii, skorygować leczenie i zmodyfikować dietę [34]. Innymi słowy, glukometry służące do samokontroli mogą wskazać udział glikemii poposiłkowej, a także równocześnie pomóc

Tabela 3. Strategie mające na celu zmniejszenie dobowych wahań glikemii (zmodyfikowano na podstawie [34])

Wskazanie do samokontroli	Kierunek korekty
Długotrwałe niewyrównanie	Zmiana leczenia, uwzględnienie innych czynników (choroba, stres itp.)
Zmienność glikemii pomiędzy dniami	Ujednolicenie stylu życia
Systematyczne powtarzane odchylenia dobowe	Modyfikacja terapii z uwzględnieniem pór dnia
Zwyżki glikemii poposiłkowej	Modyfikacja diety (kaloryczność, zawartość węglowodanów, indeks glikemiczny) i terapii (uwzględnić leki skierowane na glikemię po posiłku)
Przypadkowe zwiększenie wartości glikemii	Regularność trybu życia i leczenia
Zadawalający wzór: niskie dobowe wahania glikemii	Kontynuować leczenie, dążyć do dalszego obniżenia HbA _{1c}

w korygowaniu składu diety w poszczególnych posiłkach, w doborze dawki insuliny czy umożliwić uwzględnienie wysiłku fizycznego. Prawidłowa kontrola glikemii poposiłkowej to jeden z elementów strategii dobrej kontroli wahań dobowych i wskazuje na możliwości ich redukcji. Podstawowe problemy strategii terapii, mającej na celu redukcję zmienności dobowej glikemii, przedstawiono w tabeli 3. Kontrola glikemii poposiłkowej, poprzez rozważenie wpływających na nią czynników i wskazanie możliwości korekty, stanowi ważny element interwencji oraz niezależny cel leczenia cukrzycy. Urządzenia, które pozwalają uwzględnić dobową zmienność glikemii i pomagają w wykrywaniu ewentualnych błędów w leczeniu cukrzycy, stanowią istotny postęp, w porównaniu z aparaturą relacjonującą tylko pomiar glikemii bez uwzględnienia jego przedlub poposiłkowego kontekstu.

PIŚMIENNICTWO

- Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care* 2003; 26: 881–885.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia Kliniczne dotyczące postępowania z chorym na cukrzycę, 2009. *Diabetologia Praktyczna* 2009; 10, supl. A.
- Sieradzki J. Zastosowanie oznaczania insuliny w ocenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej towarzyszących otyłości. *Fol. Med. Cracov.* 1981; 23: 169–202.
- Sieradzki J. Patofizjologiczne i kliniczne znaczenie glikemii poposiłkowej. *Diabetologia Praktyczna* 2007; 8: 212–218.
- Kawano H., Motoyama T., Hirashima O. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 146–154.
- Williams S.B., Goldfine A.B., Timimi F.K. i wsp. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695–1701.
- Beisswenger P.J., Howell S.K., O'Dell R.M. i wsp. alpha-Dicarbonyls increase in the postprandial period and reflect the degree of hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001; 24: 726–732.
- Ceriello A., Quagliaro L., Piconi L. i wsp. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; 53: 701–710.
- Monnier L., Mas E., Ginet C. i wsp. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 12: 1681–1687.
- Ceriello A., Cavarape A., Martinelli L. i wsp. The post-prandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 171–175.
- Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1–7.
- Scognamiglio R., Negut C., De Kreutzenberg S.V. i wsp. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 112: 179–184.
- Bień A.I. Wpływ określonych wartości glikemii na czynność mioelektryczną żołądka ocenianą w badaniu elektrogastrograficznym u chorych na cukrzycę typu 1. *Diabet. Prakt.* 2006; 7: 353–365.
- Levitan E.B., Song Y., Forf E.S., Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch. Int. Med.* 2004; 164: 2147–2155.
- Cavalot F., Petrelli A., Traversa M. i wsp. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2006; 91: 813–819.
- Hanefeld M., Temelkova-Kurktschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabet. Med.* 1997; 3: S6–S11.
- Hanefeld M., Koehler C., Schaper F. i wsp. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999; 144: 229–235.
- Temelkova-Kurktschiev T.S., Koehler C., Henkel E. i wsp. Post-challenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA_{1c} level. *Diabetes Care* 2000; 23: 1830–1834.
- Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. i wsp. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomised prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28, 103–117.
- Shiraiwa T., Kaneto H., Miyatsuka T. i wsp. Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 336: 337–345.

21. Shiraiwa T., Kaneto H., Miyatsuka T. i wsp. Postprandial hyperglycemia is a better predictor of the progression of diabetic retinopathy than HbA1c in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 2806–2807.
22. Diabetes Control and Complications Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 977–986.
23. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–848.
24. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.
25. The Action to Control cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
26. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. i wsp. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 129–139.
27. International Diabetes Federation: Guideline for management of postmeal glucose. IDF, Brussels 2007.
28. DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–621.
29. European Diabetes Policy Group — IDF Europe: A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 716–730.
30. ESC/EASD; Ryden L., Standl E., Bartnik M. i wsp. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 88–136.
31. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania chorym na cukrzycę. *Diabetologia Praktyczna* 2008; 9, supl. A.
32. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2009; 32 (supl. 1).
33. Woerle H.J., Neumann C., Zschau S. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 77: 280–285.
34. Rodbard D. Optimizing display, analysis, interpretation and utility of self-monitoring of blood glucose (SMBG) data for management of patients with diabetes. *J. Diab. Sci. Tech.* 2007; 1: 62–71.